



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : A61K 31/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/30212
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Juli 1998 (16.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00033 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Januar 1998 (07.01.98) (30) Prioritätsdaten: 197 00 795.3 13. Januar 1997 (13.01.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHALLER, Klaus [DE/DE]; Am Sonnenschein 38, D-42109 Wuppertal (DE). BAASNER, Bernd [DE/DE]; Wagnerstrasse 83, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). LISZKAY, Magdalena [DE/DE]; Falkenberg 42, D-42113 Wuppertal (DE). WERLING, Hans-Otto [DE/DE]; In den Birken 92 c, D-42113 Wuppertal (DE). PROKSCH, Ehrhardt [DE/DE]; Im Wiesengrund 10, D-24113 Molfsee (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: USE OF AMINOTHIAZOLES FOR TREATING WOUNDS AND SKIN (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON AMINOTHIAZOLEN ZUR WUND- UND HAUTBEHANDLUNG (57) Abstract The invention concerns the use of substituted 2-aminothiazoles for encouraging the healing of wounds. The invention further concerns the use of these compounds for preparing corresponding medicaments. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Aminothiazolen zur Förderung der Wundheilung sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidshan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

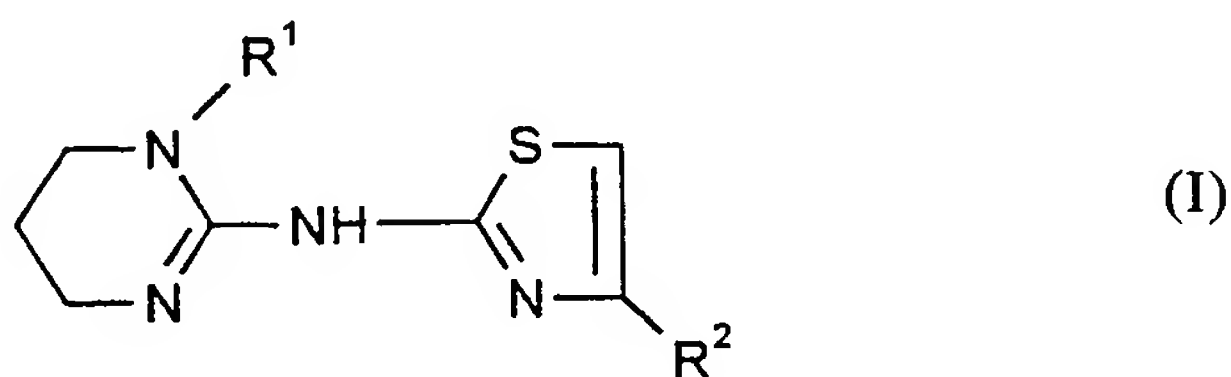
# Verwendung von Aminothiazolen zur Wund- und Hautbehandlung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Aminothiazolen zur  
 5 Verbesserung der Wundheilung sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur  
 Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln.

Aus EP-0 365 915 ist bereits bekannt, daß solche Verbindungen antimikrobielle,  
 insbesondere stark antibakterielle und antimykotische Wirkung besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Verbindungen auch eine  
 10 deutliche Verbesserung der Wundheilung bewirken.

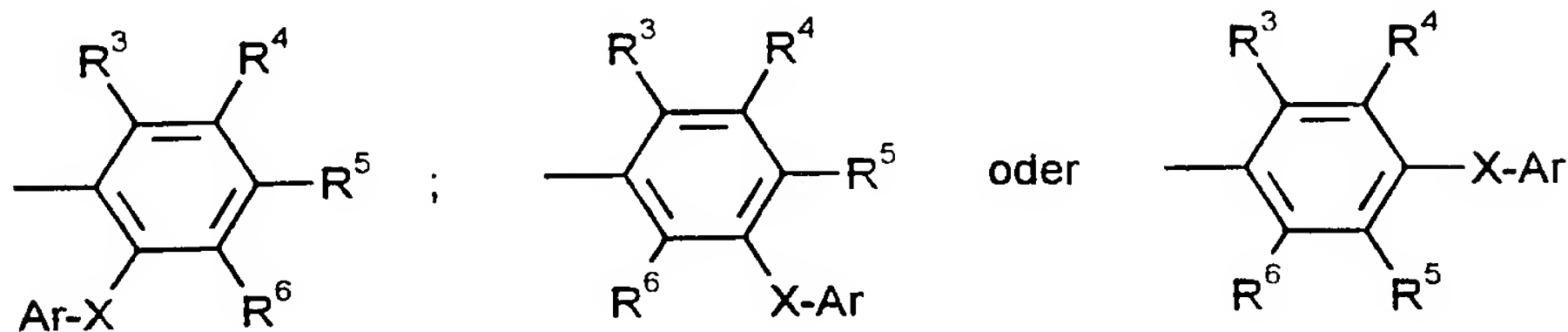
Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von 2-Aminothiazolen der allge-  
 meinen Formel (I),



in welcher

15  $R^1$  für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4  
 Kohlenstoffatomen steht und

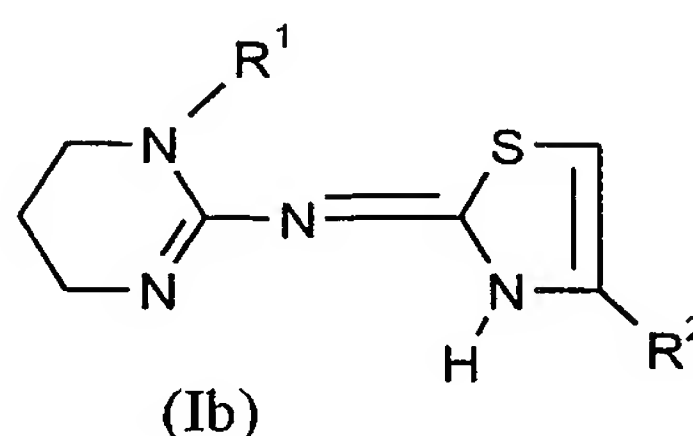
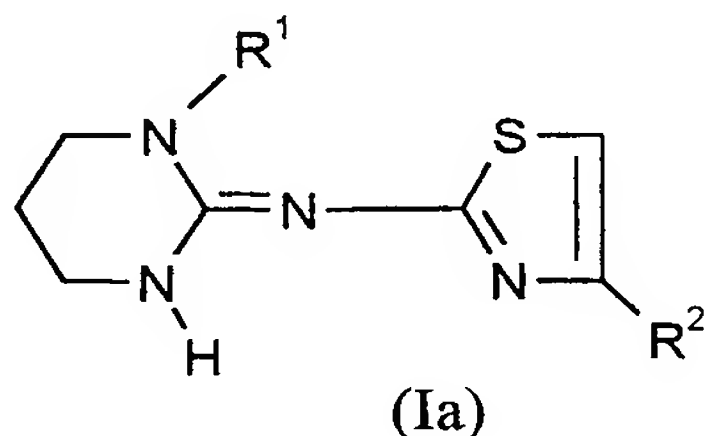
$R^2$  für einen Rest der Formel



20 wobei

- 5  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den jeweiligen Alkylteilen oder für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen - insbesondere Fluor, Chlor, Brom oder Iod - stehen,
- 10 X für Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und
- 15 Ar für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Iod, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in den jeweiligen Alkylteilen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl oder Phenoxyalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil sowie Phenyl oder Phenoxy,
- 20
- 25 sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Verbesserung der Wundheilung.

Die Verbindungen der Formel (I) stehen im Gleichgewicht mit den tautomeren Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib),



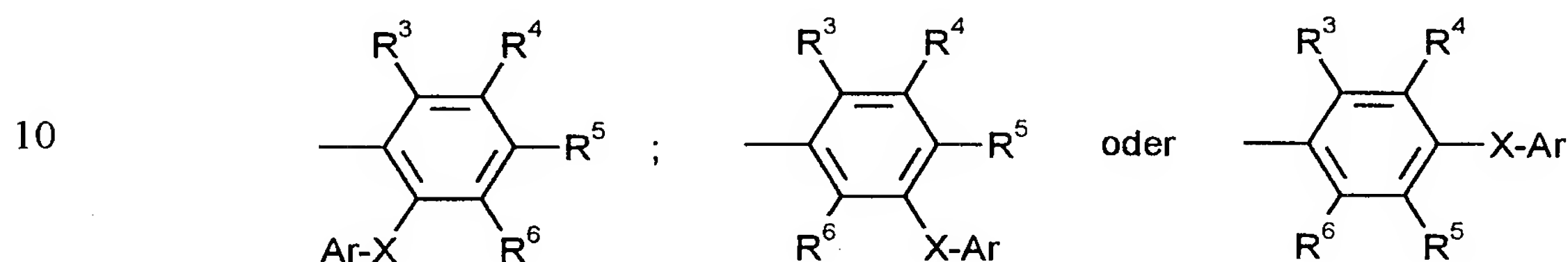
(wobei  $R^1$  und  $R^2$  jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,) welche ebenfalls erfindungsgemäß beansprucht werden.

Ein Verfahren zur Herstellung der obengenannten Verbindungen ist in EP-0 365 915 beschrieben.

- 5 Die erfindungsgemäß substituierten 2-Aminothiazole sind durch die Formel (I) allgemein definiert. Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel (I), bei welchen

$R^1$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

$R^2$  für einen Rest der Formel



steht,

wobei

- 15  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl oder für Halogenmethyl, Halogenethyl, Halogenmethoxy, Halogenethoxy, Halogenmethylthio, Halogenethylthio, Halogenmethylsulfinyl, Halogenethylsulfinyl, Halogenmethylsulfonyl oder Halogenethylsulfonyl mit jeweils 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom stehen,
- 20

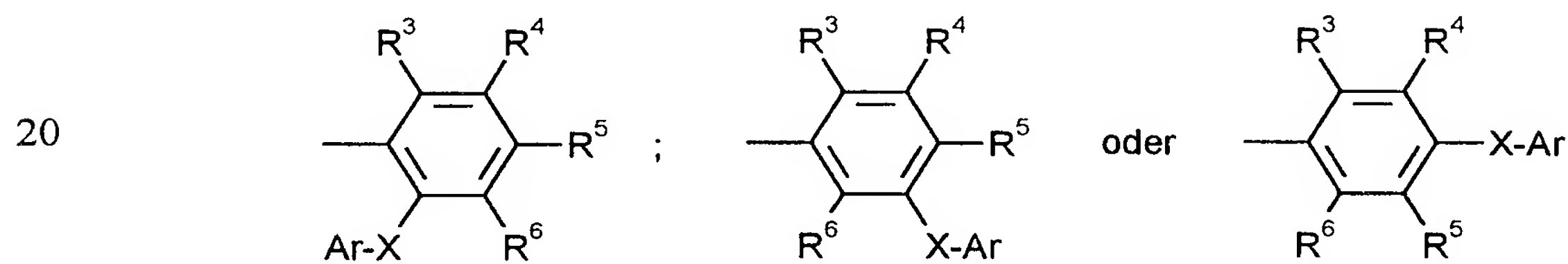
X für Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und

Ar für jeweils gegebenenfalls ein- bis fünffach gleich oder verschieden substituier-  
 tes Phenyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Dialkylamino mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den jeweiligen Alkylteilen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Cyclohexyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl oder Phenoxyalkyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil sowie Phenyl oder Phenoxy.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel (I), bei welchen

$R^1$  für Wasserstoff oder Methyl steht und

$R^2$  für einen Rest



steht,

wobei

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Dimethylamino, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl oder Trifluormethylsulfonyl stehen,

X für Sauerstoff oder Schwefel stehen und

Ar für jeweils gegebenenfalls ein- bis vierfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfonyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenoxymethyl, Phenyl oder Phenoxy.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind auch Additionsprodukte aus Säuren und denjenigen substituierten 2-Aminothiazolen der Formel (I), in denen die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  die Bedeutungen haben, die bereits vorzugsweise für diese Substituenten genannt wurden.

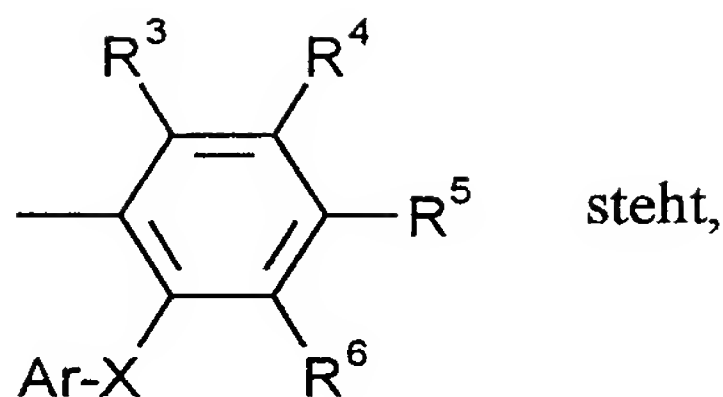
Zu den Säuren, die addiert werden können, gehören vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, insbesondere Chlorwasserstoffsäure, ferner Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, mono-, bi- und trifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Adipinsäure, Oleinsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Sorbinsäure und Milchsäure, Sulfonsäuren, wie z.B. Methansulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und 1,5-Naphthalindisulfonsäure, Schwefelsäurehalbester wie Schwefelsäuremonomethylester oder Schwefelsäuremonoethylester sowie Saccharin oder Thiosaccharin.

Insbesondere bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel (I), bei welchen

$R^1$  für Wasserstoff steht und

$R^2$  für einen Rest der Formel





steht,

wobei

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Nitro stehen,

5 X für Sauerstoff steht und

Ar für gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten insbesondere in Frage kommen: Nitro, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Methylthio, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder  
10 Phenoxy.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) und ihre Säureadditionssalze zeichnen sich durch eine ausgesprochen günstige Wirkung auf den Verlauf der Wundheilung aus. Insbesondere wird die Wundheilung und die Reparatur der Permeabilitätsbarriere der Haut beschleunigt. Sie können daher zur Wund- und  
15 Hautbehandlung bei Menschen und Tieren eingesetzt werden.

Als Indikationsbeispiele in der Humanmedizin bzw. Tiermedizin können daher beispielsweise genannt werden:

Die Unterstützung der Wundheilung und Epithelisierung wie z.B. bei Brand, Schürf- und Schnittwunden, bei chronischen Ulzera, Dekubitus und Analfissuren.  
20 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Nachbehandlung bei Hauttransplantationen und operativen Eingriffen bei Zervixerosionen dienen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ebenfalls zur Prophylaxe und Therapie von Brusthagaden, sowie Windelerythemen und Sonnenbrand. Aufgrund ihrer antimikrobiellen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei  
25 der Behandlung von infizierten Wunden eingesetzt werden.



Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, wie sie bereits in EP 0 365 915 beschrieben sind, die neben nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen.

Bevorzugt sind pharmazeutische Zubereitungen (Formulierungen), die sich für die topische Applikation eignen.

Der Ausdruck "topisch", wie er in der vorliegenden Beschreibung verwendet wird, bezieht sich auf die Verwendung des aktiven Bestandteils, das mit einem geeigneten Trägermaterial verarbeitet und auf die Haut oder Schleimhaut gebracht wird, so daß es die lokale Wirkung entfalten kann. Demgemäß umfassen die topischen Arzneimittel für die externe Anwendung geeignete, pharmazeutische Dosierungsformen, so daß ein direkter Kontakt mit der Haut entsteht. Die topischen Dosierungsformen umfassen Gele, Cremes, Lotionen, Salben, Puder, Aerosole und andere herkömmliche Formen, welche für die direkte Applikation von Arzneimitteln auf die Haut oder Schleimhaut geeignet sind.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einen Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe oder Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays genannt.

Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glucose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quaternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der Unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffen enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe, Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsverzögerer und Emulgatoren, z.B. Wasser,

Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Aceton, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylalkohol, Suspensionsmittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und -sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsmittel sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben angeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein. Zubereitungen für die topische Anwendung können beispielsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-% an therapeutisch wirksamer Verbindung bezogen auf die Gesamtmischung enthalten. Je nach Dosierungsform können jedoch auch höhere oder niedrigere Konzentrationen vorliegen.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal und/oder rektal appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 2,5 bis etwa 200, vorzugsweise von 5 bis 150 mg/kg

Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

- 5 Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß.
- 10 Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

## Beispiele

### A. Wundheilungsaktivität

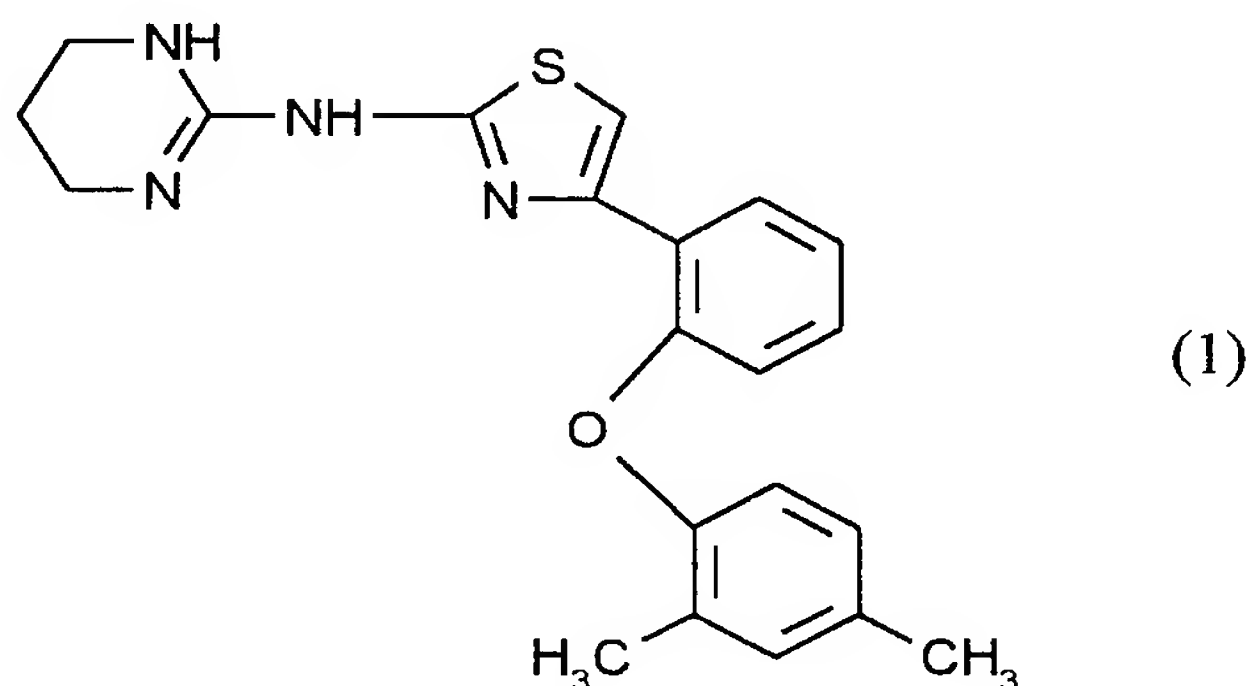
Die Wirkung der Verbindungen wird auf folgende Weise getestet:

5 Untersucht wird die Reparatur der Permeabilitätsbarriere der Haut und die Beschleunigung der Wundheilung. Die betreffende Verbindung wird in Form einer 1 %igen Lösung in einem Lösungsmittelgemisch aus 50 Vol.-% Aceton und 50 Vol.-% Propylenglykol appliziert. Als Kontrolle wurde zum Vergleich jeweils das reine Vehikel (50 Vol.-% Aceton/50 Vol.-% Propylenglykol appliziert.

#### 10 a) Reparatur der Permeabilitätsbarriere der Haut

15 Man untersucht die Reparatur der Permeabilitätsbarriere der Haut nach artifizieller Barrierestörung. Hierzu werden haarlose Mäuse mit Aceton, das mit einem Wattetupfer aufgetragen wird, behandelt, bis sich ein etwa 30-facher Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) ergibt. Sofort nach Störung der Barriere wird die betreffende Substanz bzw. das Vehikel (50 Vol.-% Aceton/50 Vol.-% Propylenglykol, 25 µl) aufgetragen. Es werden 7 haarlose Mäuse in jeder Gruppe verwendet. Jeweils zwei Meßstellen werden im behandelten Areal ausgewertet. Die Barrierereparatur wird nach 1, 3, 5 und 24 Stunden gemessen.

Versuche mit der Verbindung 4-[2-(2,4-Dimethylphenoxy)-phenyl]-2-[2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl)-amino]-thiazol der Formel (1)

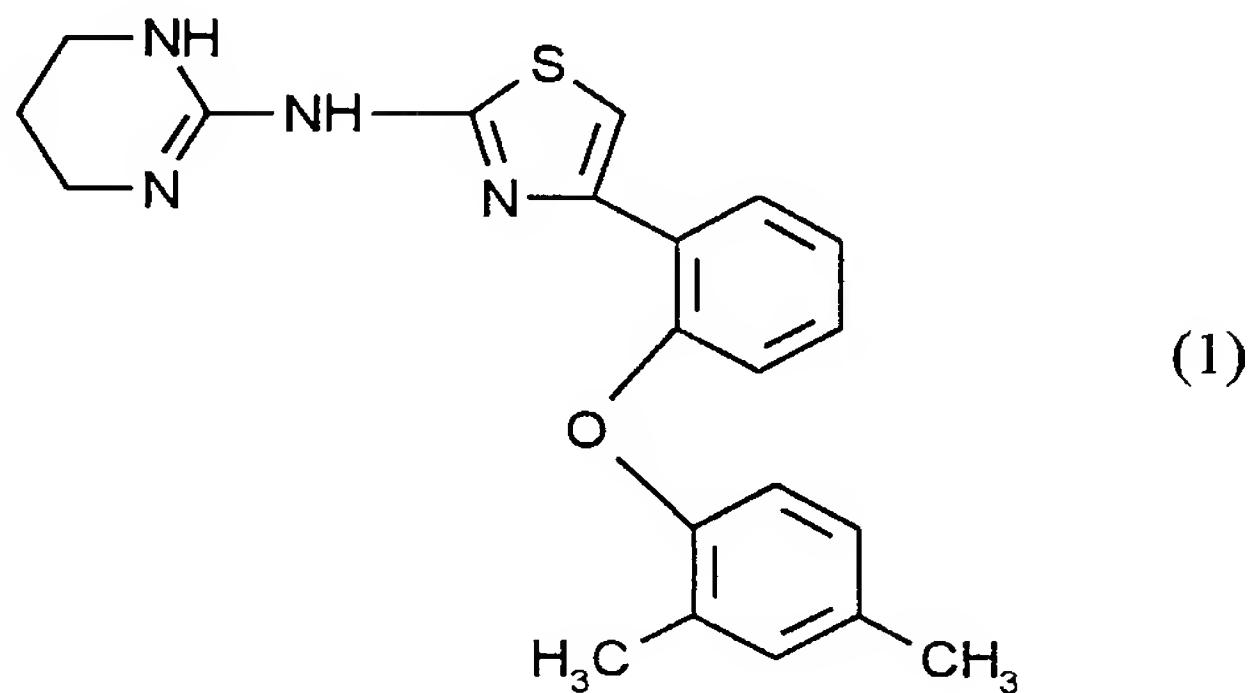


ergaben eine signifikant beschleunigte Reparatur der Permeabilitätsbarriere nach 3 und 5 Stunden (siehe Fig. 1).

b) Beschleunigung der Wundheilung

Die Wundheilung wird nach der Vorschrift von Mellin et al. (Merck Research Laboratories, USA, J. Invest. Dermatol. 104 (1995), 850 bis 855) untersucht. Hierzu wird an diabetischen haarlosen Mäusen ein runder Hautdefekt mit etwa 2 cm Durchmesser durch Exzision der gesamten Haut herbeigeführt. Direkt danach (Tag 0) und an den Tagen 3 und 7 erfolgt die Applikation von 25 µl einer Lösung der Verbindung in dem obengenannten Lösungsmittel. Zum Vergleich wird auch das reine Lösungsmittel (Vehikel) aufgetragen. Die Wunden werden mit einer semipermeablen Folie (Comfeel plus) für 18 Tage abgedeckt. Die Größe der Wunde wird an den Tagen 0, 3, 7, 11, 15 und 18 bestimmt. An den Tagen 22 und 25 wird der TEWL im ehemaligen Wundgebiet gemessen.

Versuche mit der o.g. Verbindung 4-[2-(2,4-Dimethylphenoxy)-phenyl]-2-[2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl)-amino]-thiazol der Formel (1)



ergaben eine signifikant beschleunigte Wundheilung (siehe Fig. 2).

B. Formulierungsbeispiele

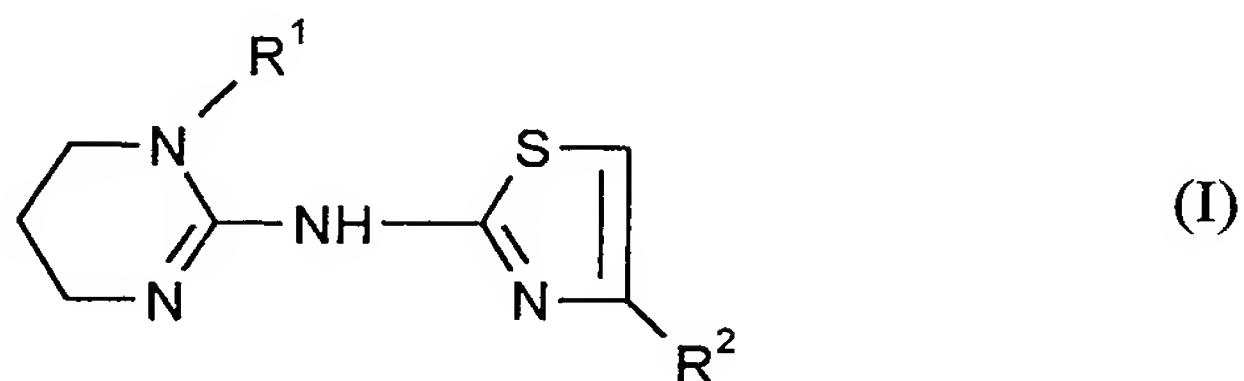
Lösungsformulierung

1 g der Verbindung der Formel (1) wird unter Rühren in 99 g eines Lösungsmittelgemischs aus 50 Vol-% Aceton und 50 Vol-% Propylen-glykol gelöst.



**Patentansprüche**

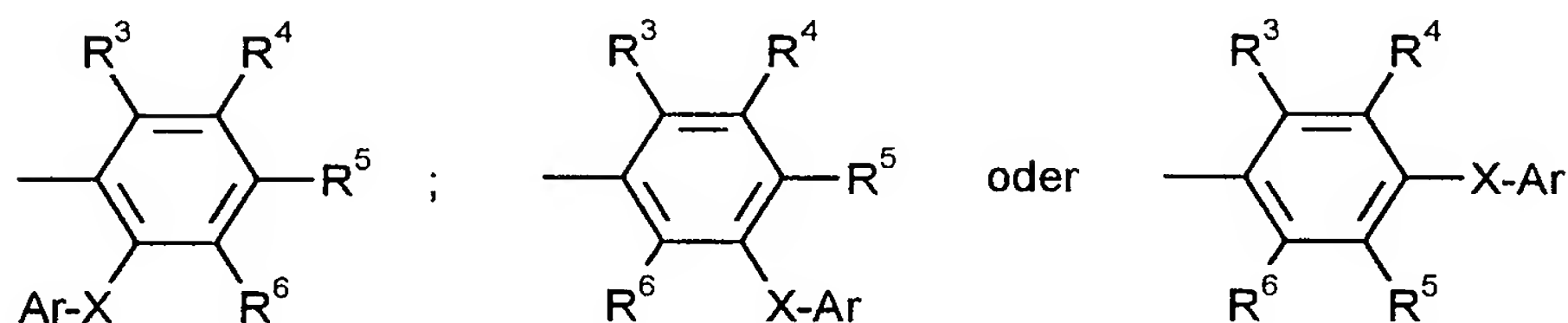
1. Verwendung von 2-Aminothiazolen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 5  $R^1$  für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und

- $R^2$  für einen Rest der Formel



steht,

10 wobei

- 15  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den jeweiligen Alkylteilen oder für jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen - insbesondere Fluor, Chlor, Brom oder Iod - stehen,

20

- X für Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und

Ar für jeweils gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Iod, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen in den jeweiligen Alkylteilen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 9 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl oder Phenoxyalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil sowie Phenyl oder Phenoxy,

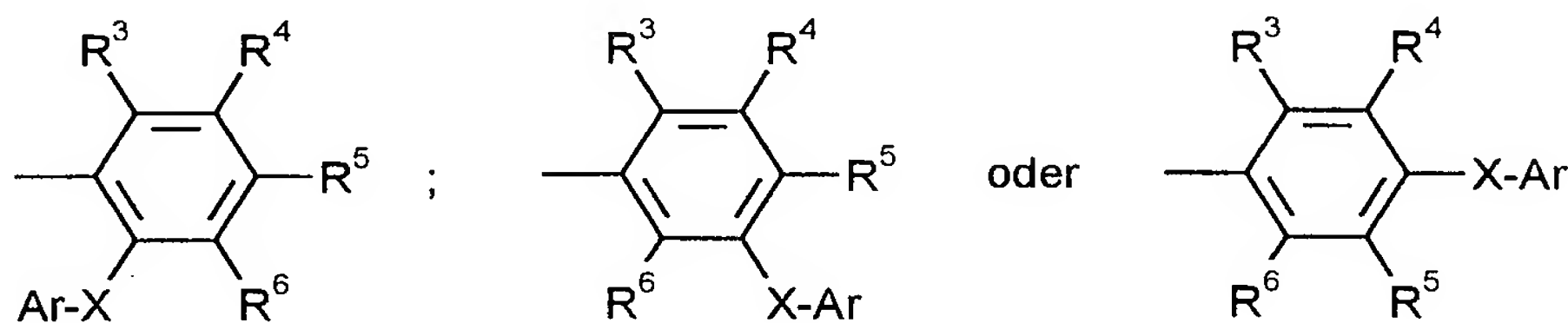
sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen,

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wundheilung.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) eingesetzt werden, bei welchen

$R^1$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht, und

$R^2$  für einen Rest der Formel



steht,

wobei

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl oder für Halogenmethyl, Halogenethyl, Halogenmethoxy, Halogenethoxy, Halogenmethylthio, Halogenethylthio, Halogenmethylsulfinyl, Halogenethylsulfinyl, Halogenmethylsulfonyl oder Halogenethylsulfonyl mit jeweils 1 bis 5 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom stehen,

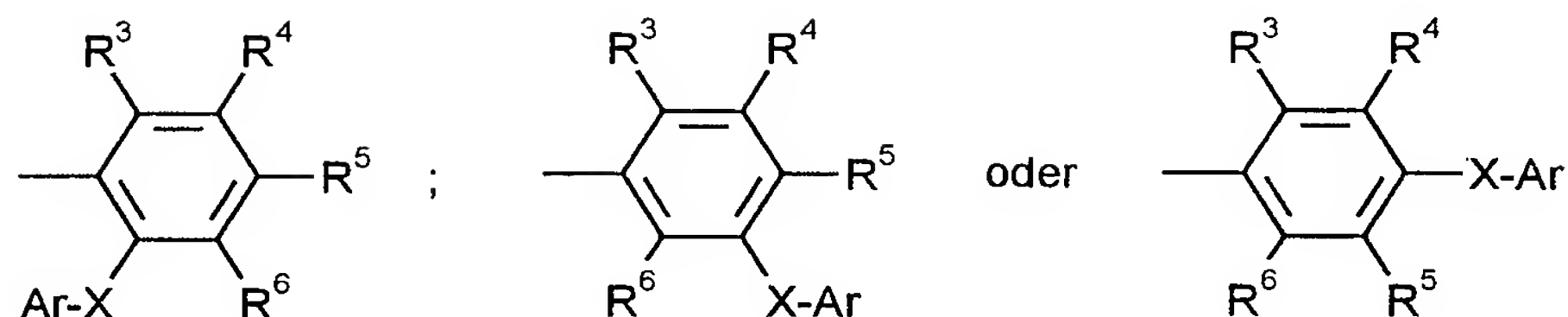
10 X für Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und

15 Ar für jeweils gegebenenfalls ein- bis fünffach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Nitro, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Dialkylamino mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den jeweiligen Alkylteilen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und 1 bis 7 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Cyclohexyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl oder Phenoxyalkyl mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im geradkettiges oder verzweigten Alkylteil sowie Phenyl oder Phenoxy.

30 3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) eingesetzt werden, bei welchen

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht und

R<sup>2</sup> für einen Rest



steht,

wobei

5  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Ethoxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Dimethylamino, Methylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl oder Trifluormethylsulfonyl stehen,

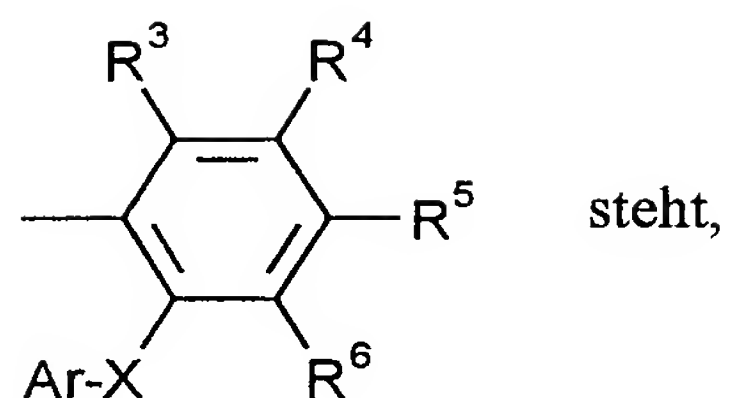
X für Sauerstoff oder Schwefel stehen und

10 Ar für jeweils gegebenenfalls ein- bis vierfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl,  $\alpha$ -Naphthyl,  $\beta$ -Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl steht, wobei als Substituenten jeweils in Frage kommen: Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, 15 Ethoxy, n- oder i-Propoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfinyl, Trifluormethylsulfonyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenoxy, 20 Phenyl oder Phenoxy.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel (I) eingesetzt werden, bei welchen

$R^1$  für Wasserstoff steht und

$R^2$  für einen Rest der Formel



wobei

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Methyl oder Nitro stehen,

5

X für Sauerstoff steht und

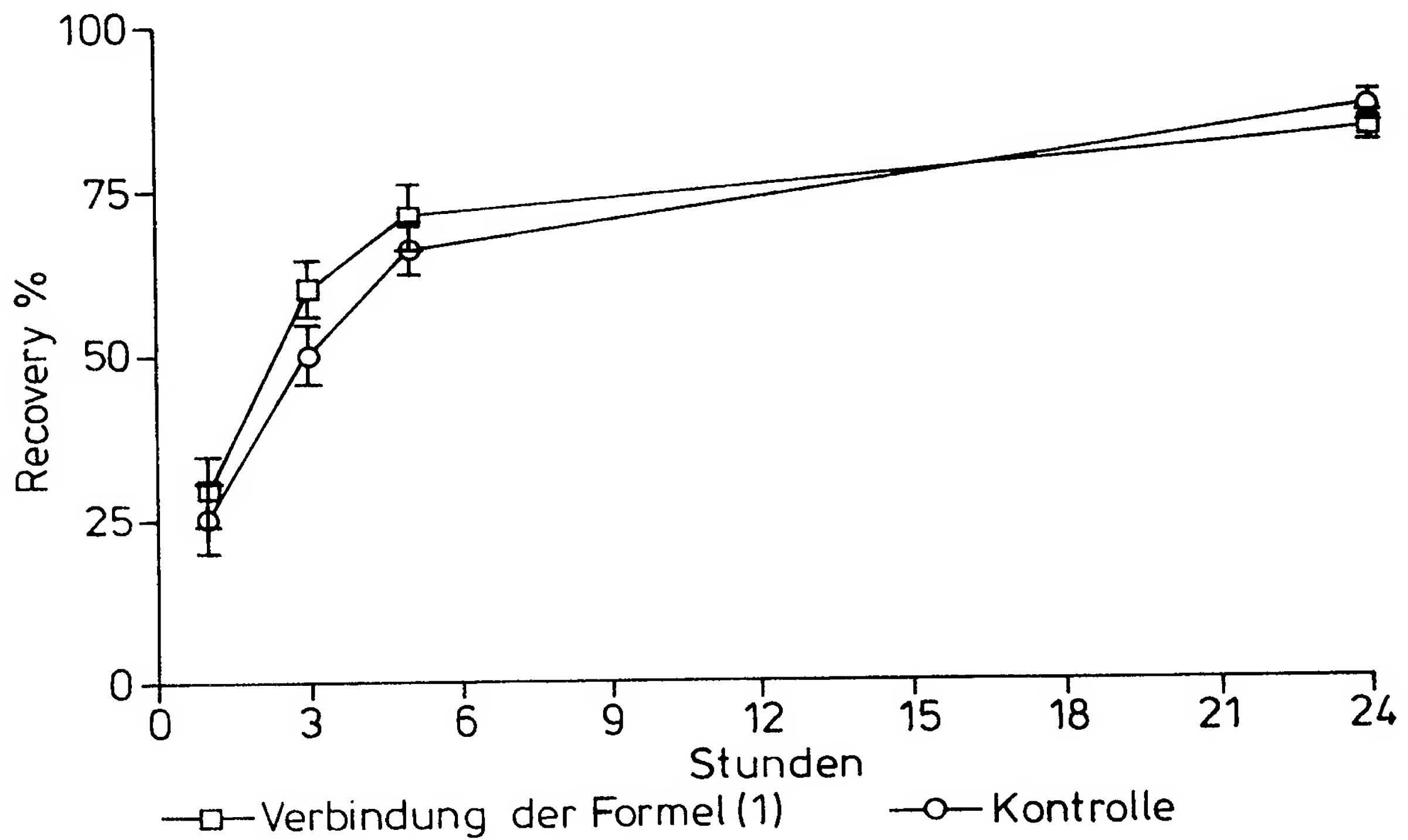
Ar für gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl steht, wobei als Substituenten insbesondere in Frage kommen: Nitro, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Methylthio, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenoxy.

10

**Fig. 1**

„ 1 / 1 “

Reparatur der Permeabilitätsbarriere der Haut

**Fig. 2**

Beschleunigung der Wundheilung

